

WO0207744

Publication Title:

ESSENTIAL OIL COMBINATION AND THERAPEUTIC USES THEREOF

Abstract:

Abstract of WO0207744

The invention concerns the combination of at least two essential oils selected among *Helichrysum Italicum* ssp *Serotinum*, *Ledum Groenlandicum* and *Ravensara Aromatica* essential oils, for simultaneous, separate or prolonged use, and the therapeutic uses thereof. Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide cc7

Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
31 janvier 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/07744 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 35/78, 31/35, A61P 35/00, 31/12, 7/02 // (A61K
31/35, 31:045, 31:015, 31:22, 31:12)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/02325

(22) Date de dépôt international : 17 juillet 2001 (17.07.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
00/09515 20 juillet 2000 (20.07.2000) FR

(71) Déposant et

(72) Inventeur : GIRAUD, Anne, Marie, Pierrette [FR/FR];
62, boulevard du Roi René, F-13100 Aix en Provence (FR).

(74) Mandataire : DOMANGE, Maxime; c/o Cabinet Beau de
Loménie, 232, avenue du Prado, F-13295 Marseille Cedex
8 (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

WO 02/07744 A1

(54) Title: ESSENTIAL OIL COMBINATION AND THERAPEUTIC USES THEREOF

(54) Titre : ASSOCIATION D'HUILES ESSENTIELLES ET APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

(57) Abstract: The invention concerns the combination of at least two essential oils selected among *Helichrysum Italicum* ssp *Serotinum*, *Ledum Groenlandicum* and *Ravensara Aromatica* essential oils, for simultaneous, separate or prolonged use, and the therapeutic uses thereof.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet l'association d'au moins deux huiles essentielles choisies parmi les huiles essentielles de *Helichrysum Italicum* ssp *Serotinum*, *Ledum Groenlandicum* et *Ravensara Aromatica*, pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps, et ses applications thérapeutiques.

ASSOCIATION D'HUILES ESSENTIELLES ET APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

La présente invention concerne une association d'huiles essentielles de plantes et son application thérapeutique, notamment dans le cas de pathologies cancéreuses, 5 précancéreuses ou d'hépatites virales.

Les propriétés thérapeutiques des plantes aromatiques sont connues depuis l'Antiquité, que ce soit en Chine, en Egypte, en Grèce ou en Perse. Les Perses, mille ans avant notre ère, semblent être les inventeurs de la distillation proprement dite. Toutefois, l'extraction des huiles essentielles (ci-après abrégée HE) par distillation à la 10 vapeur d'eau ne s'est développée qu'au début du XIXe siècle en vue de l'industrialisation des produits agro-alimentaires de parfum.

Au début du XXe siècle des chercheurs comme Chamberland, Cadeac, Martindale démontrent par leur expérimentation le pouvoir antiseptique des huiles essentielles. Mais, l'aromathérapie moderne est née avec Gattefosse (1930) qui fut le 15 premier à montrer les relations structure/activité des composants aromatiques et à codifier les grandes propriétés des arômes naturels : antitoxique, antiseptique, tonifiante, stimulante, calmante. L'aromathérapie n'est aujourd'hui encore que très peu utilisée par la médecine moderne. Une mauvaise utilisation des huiles essentielles suite à une méconnaissance des différentes variétés pour une même espèce sont 20 vraisemblablement les raisons du manque de résultats observés cliniquement à ce jour. En effet, les huiles essentielles sont des corps complexes comprenant une multitude de molécules chimiques diverses ayant chacune des propriétés particulières liées vraisemblablement entre autres aux interactions physico-chimiques inter et intramoléculaires dans ces complexes.

25 Le développement de l'aromathérapie scientifique s'est accru avec les travaux de P. Franchomme qui a apporté la notion de "chénotype" ou race chimique définie des huiles essentielles. Chaque espèce ou chénotype évoluant dans son biotope produit une huile essentielle dont la structure moléculaire lui est propre car elle dépend de la nature du sol, de l'altitude, de l'ensoleillement et même des plantes avoisinantes. 30 On peut en précisant la famille, le genre, l'espèce et même la sous-espèce définir une race très différente d'une autre.

Ainsi trois critères sont indispensables pour définir une huile essentielle de qualité irréprochable :

- La plante doit être une espèce botanique certifiée et de race chimique définie (chémotypée).

5 - L'extraction doit se faire par distillation à la vapeur d'eau sous basse pression et sans détartrant chimique avec une eau pure et en respectant la durée de distillation de manière à inclure la fraction de tête composée des molécules aromatiques très volatiles et la fraction de queue riche en molécules plus lourdes moins volatiles entraînées après de nombreuses heures de distillation.

10 - L'huile essentielle (HE) doit être 100 % naturelle, c'est-à-dire non dénaturée par des molécules de synthèse chimique et 100 % pure, c'est-à-dire exempte d'autres HE proches.

Chaque huile essentielle est caractérisée par un certain nombre de constantes physiques permettant de l'identifier et de contrôler son origine géographique et sa pureté : densité, solubilité dans l'alcool, point de fusion et d'ébullition, point de
15 congélation, pouvoir rotatoire (le pouvoir rotatoire étant tout particulièrement caractéristique des molécules naturelles), indice de réfraction. La comparaison des profils chromatographiques par chromatographie en phase gazeuse, la spectrométrie de masse et la résonance magnétique nucléaire (RMN) permet de déterminer les
20 molécules chimiques composant l'HE.

D'une manière générale, la grande diversité des molécules chimiques contenues dans ces HE se traduit par des indications thérapeutiques très diverses.

L'Hélichrysum Italicum appelée Hélichryse italienne ou Immortelle appartient à la famille des Astéracées. Dans le genre Hélichryse on compte plus de 400 espèces.
25 L'Hélichrysum Italicum se retrouve sur tout le pourtour de la Méditerranée, la sous-espèce (ssp) Serotinum vient de Corse et de Sardaigne. L'Hélichrysum Italicum sous-espèce Serotinum est connue pour ses propriétés antihématome exceptionnelles et antispasmodiques. Ses indications thérapeutiques sont donc essentiellement pour des affections circulatoires telles que, hématome, phlébites, érythroses.

30 Le Ledum Groenlandicum encore appelé Lédon du Groenland ou Thé du Labrador ou encore Bois de Savane appartient à la famille des Ericacées. On le trouve

dans la province du Québec au nord du Canada. Cette plante pousse dans les marécages froids et les bois montagneux. Les propriétés thérapeutiques connues de cette HE du Ledon sont essentiellement les propriétés anti-inflammatoires, et antispasmodiques. Elle est également recommandée pour les indications hépatiques, telles que, intoxications hépatiques, insuffisances hépatiques ou séquelles d'hépatites virales.

La plante *Ravensara Aromatica* appartient à la famille des Lauracées qui se trouve dans les zones tropicales d'Amérique et d'Asie, plus particulièrement à Madagascar, l'île de la Réunion et sur l'île Maurice. Les indications thérapeutiques les plus connues de cette HE de *Ravensara Aromatica* sont les infections des voies respiratoires : bronchite, rhinite, sinusite. On rapporte également une action bénéfique en cas d'herpès labial, zona, varicelle, hépatite et entérite virales, ainsi qu'une action neurologique et psychologique pour le traitement de l'insomnie, du stress et de l'anxiété.

Les propriétés cytotoxiques des lactones et cétones sesquiterpéniques présentent dans certaines HE ont été étudiées. A ce jour, aucun résultat thérapeutique significatif n'a été rapporté sur ces molécules ou sur des HE en contenant et les auteurs (P. Franchomme "L'aromathérapie exactement" édition Roger Jollois) estiment même, que le recours aux HE ne permet pas de viser la lyse d'une tumeur maligne.

Toutefois, on a découvert de façon surprenante selon la présente invention que l'association de deux ou trois HE, à savoir, *Helichrysum Italicum* ssp *Serotinum*, *Ledum Groenlandicum*, *Ravensara Aromatica* leur confère une synergie d'action se traduisant par des propriétés originales et plus particulièrement une amélioration de l'état général de patients, notamment les patients atteints de pathologies cancéreuses, précancéreuses ou virales, voire même une action anticancéreuse ou antivirale dans le cas d'hépatite, démontrée de façon remarquable pour certains patients.

Plus précisément, la présente invention a pour objet l'association comprenant au moins deux huiles essentielles choisies parmi les huiles essentielles des plantes *Helichrysum Italicum* ssp *Serotinum*, *Ledum Groenlandicum* et *Ravensara Aromatica*, pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

Lesdites HE peuvent donc être formulées séparément ou de préférence en mélange.

Plus précisément une association selon la présente invention peut donc se présenter sous la forme d'un kit comprenant les différentes dites huiles essentielles (HE) formulées séparément ou sous la forme d'une unique composition comprenant les différentes dites huiles essentielles (HE) mélangées. Lorsque lesdites huiles essentielles (HE) sont formulées séparément, elles doivent être administrées simultanément ou juste l'une après l'autre ou encore de manière étalée dans le temps, de préférence espacées de 4 à 6 heures dans une même journée, par exemple matin, midi et soir.

Avantageusement, l'association selon la présente invention comprend, en mélange, les trois dites huiles essentielles.

Dans un mode de réalisation l'association selon la présente invention consiste dans une composition comprenant un mélange d'au moins deux desdites huiles essentielles. De préférence, l'association consiste dans une composition comprenant un mélange des trois dites huiles essentielles.

Après avoir mélangé lesdites huiles essentielles (HE), de préférence par simple agitation lente durant 30 secondes pour obtenir une homogénéisation parfaite, on laisse avantageusement le mélange au repos, de préférence à l'abri de la lumière à température ambiante, pendant au moins trois jours, afin d'obtenir la stabilité de cette nouvelle composition d'HE avant son utilisation thérapeutique.

Dans un mode particulier de réalisation l'association ou la composition selon l'invention comprend au moins 10 % en poids, de préférence au moins 20 % en poids de chacune desdites huiles essentielles par rapport au poids total desdites huiles essentielles présentes dans l'association ou composition.

Plus particulièrement, les formes galéniques utilisables sont notamment les suivantes :

- Formes orales liquides et diluées : sous forme de mélange avec des huiles végétales ou une solution alcoolique avec de l'alcool à 90°.
- Formes orales solides : sous forme de gélule ou capsule molle ou encore de mélange de l'huile pure ou diluée avec un support solide neutre tel que miel, comprimé de charbon, de lactose ou à défaut un morceau de sucre.
- Formes rectales ou vaginales : sous forme de suppositoire ou ovule.
- Formes cutanées : sous forme d'huile essentielle pure ou diluée.

La présente invention a également pour objet l'application à titre de médicament d'une association selon l'invention.

Plus particulièrement, la présente invention fournit une association pharmaceutique contenant une quantité thérapeutiquement efficace desdites huiles essentielles (HE).

Dans un mode d'administration particulier ladite quantité thérapeutiquement efficace correspond à 1 à 12 gouttes de chaque HE, soit 3 à 36 gouttes, pour les trois HE.

Plus particulièrement, une quantité efficace comprend environ 100 à 125 mg à administrer deux fois par jour, correspondant donc à une dose journalière de 6 à 12 gouttes, de préférence 8 à 10 gouttes, soit environ 225 à 250 mg par jour.

Comme démontré dans les exemples de réalisation décrits ci-après, une association médicamenteuse selon l'invention permet d'améliorer l'état général du patient et la tolérance à la chimiothérapie dans le cas de pathologies cancéreuses, dans certains états précancéreux et dans le cas d'hépatites virales aiguës et chroniques.

L'amélioration de l'état général évaluée selon la classification de Karnofsky, se traduit notamment par une meilleure tolérance aux traitements chimiothérapiques, celle-ci étant également évaluée en fonction des nausées et vomissements selon la classification de l'échelle de toxicité NCI.

Un traitement basé sur l'utilisation d'une association selon la présente invention peut être complémentaire vis-à-vis de thérapeutiques classiques en visant à améliorer l'état général du patient, voire à résorber les effets secondaires d'un traitement thérapeutique principal, notamment à améliorer les constantes biologiques, et plus particulièrement encore d'une amélioration de la tolérance à la chimiothérapie, en particulier dans le cas de pathologies cancéreuses, précancéreuses ou d'hépatites virales.

Une association d'huiles essentielles (HE) selon la présente invention peut également être utilisée à titre de traitement principal pour conférer une activité anticancéreuse ou antivirale, notamment pour le traitement des hépatites virales

aiguës et chroniques, en particulier des virus de l'hépatite B ou C comme il sera explicité dans les exemples ci-après.

Une activité anticancéreuse et une activité antivirale dans le cas d'hépatites, notamment d'hépatites B ou C aiguës et chroniques ont été observées par un traitement avec une association selon la présente invention peut être également
5 utilisée à titre de traitement principal en l'absence d'autres traitement.

Une association avec une utilisation séparée et étalée dans le temps des différentes huiles, notamment matin et soir, s'est avérée particulièrement efficace pour une activité antivirale dans le cas d'hépatites.

10 L'intérêt de l'association d'huiles essentielles selon la présente invention prend également toute son importance dans le traitement des préventions des récidives de cancer.

Une activité antithrombotique remarquable a également été observée par un traitement d'une association de trois huiles essentielles selon la présente invention,
15 constituée de préférence majoritairement d'huiles essentielles de *Helichrysum Italicum* ssp *Serotinum*

Des travaux de recherche sont en cours pour élucider les mécanismes et les molécules qui participent aux actions thérapeutiques de la présente invention. L'activité thérapeutique semble s'appuyer sur deux mécanismes distincts mais
20 complémentaires, à savoir : un mécanisme biochimique et un mécanisme énergétique. Cette synergie biochimique et énergétique semble indispensable pour que l'activité thérapeutique recherchée soit obtenue.

De préférence pour une activité anticancéreuse, une association selon la présente invention doit comprendre au moins les huiles des plantes *Helichrysum*
25 *Italicum* ssp *Serotinum* et *Ledum Groenlandicum*, et pour le traitement des hépatites virales, notamment hépatites B ou C une association selon la présente invention doit comprendre au moins les huiles de *Ledum Groenlandicum* et *Ravensara Aromatica*.

On utilise de préférence l'huile essentielle d'*Helichrysum Italicum* ssp *Serotinum* contenue dans la sommité fleurie extrait au moyen de la distillation par
30 entraînement à la vapeur d'eau. Les rendements réels obtenus sont faibles, ils oscillent entre 0,9 et 1,1 ‰ pour une durée de distillation de 1 h 45 à 2 heures suivant

l'état de la dessiccation de la plante. 100 Kg de sommités fleuries d'Helichryse fourniront au maximum 110 ml d'HE. les données physiques et biochimiques de cette HE d'Helichryse sont les suivantes :

- | | | |
|----|--------------------------------------|---|
| | ➤ Densité à 20° : | 0,910 |
| 5 | ➤ Indice de réfraction : | 1,473 à 1,476 |
| | ➤ Pouvoir rotatoire : | -2°20' à +0°10' |
| | ➤ Caractéristiques organoleptiques : | * fluide et mobile
* du jaune clair à jaune verdâtre
* odeur forte, enivrante, éthérée et caractéristique |
| 10 | | |

Les données fournies par la chromatographie en phase gazeuse couplées à la spectrométrie de masse de cette HE d'Helichryse permettent d'identifier les molécules principales suivantes regroupées par familles chimiques :

Esters :

- | | |
|----|-----------------------|
| 15 | ➤ acétate de néryl |
| | ➤ propionate de néryl |
| | ➤ pentanoate de néryl |

Monoterpènes :

- | | |
|----|-------------------|
| | ➤ pinène alpha |
| 20 | ➤ limonène |
| | ➤ pinène bêta |
| | ➤ terpinène gamma |
| | ➤ terpinolène |

Sesquiterpène :

- | | |
|----|-------------------|
| 25 | ➤ curcumène gamma |
|----|-------------------|

Monoterpénols :

- | | |
|----|--------------------|
| | ➤ nérol |
| | ➤ terpinène 1 ol 4 |
| | ➤ terpinéol alpha |
| 30 | ➤ linalol |

Sesquiterpenols :

- | | |
|--|----------|
| | ➤ guaïol |
|--|----------|

Diones :

- triméthyl - 2,5,7 dec- 2 en dione – 6,8
- dicétone bêta

Cétones :

- 5 ➤ undécanone 2
- nonanone 2

Oxydes :

- cinéol 1,8
- oxyde de nérol

10 Aldéhyde :

- citronallal

On utilise de préférence l'huile essentielle de *Ledum Groenlandicum* extraite du rameau fleuri ou du bourgeon. Pour le rameau fleuri le rendement de la distillation varie de 0,16 à 0,61 % (masse d'huile obtenue par rapport à la masse végétale fraîche avant extraction). Le temps de distillation est relativement long, supérieur à 5 heures.

Les données physiques et biochimiques sont les suivantes :

- Densité : 0,8493 à 0,8714
- Indice de réfraction : 1,4614 à 1,5159
- Pouvoir rotatoire : +2,6°
- 20 ➤ Caractéristiques organoleptiques : * fluide et mobile
 - * jaune pale
 - * odeur basalmique avec une note herbacée

Les données fournies par la chromatographie en phase gazeuse couplées à la spectrométrie de masse permettent d'identifier dans la composition chimique de l'huile essentielle du *Ledum Groelendicum* les molécules principales suivantes :

Terpènes :

- pinène alpha
- camphène
- 30 ➤ pinène bêta
- sabinène

- 5
- terpinène alpha
 - terpinène gamma
 - limonène
 - terpinolène
 - phéllandrène bêta
 - para cymène

Sesquiterpènes :

- 10
- caryophyllène bêta
 - humulène alpha
 - germacrène
 - sélinène alpha
 - sélinène bêta
 - farnésène alpha
 - élémène gamma

15 Alcools :

- nérol
- terpinéol alpha
- lédol

Aldéhyde :

- 20
- myrténal

Cétones :

- thujone bêta
- germacrone

25 S'agissant de l'huile essentielle de *Ledum Groenlandicum* on peut utiliser une variété d'HE obtenue à partir du bourgeon ou du rameau fleuri, la concentration en germacrone étant plus importante dans les extraits obtenus à partir du bourgeon.

30 On utilise de préférence l'huile essentielle de *Ravensara Aromatica* extraite des jeunes rameaux feuillus. Le rendement de distillation varie de 4 à 8 %, le temps de distillation s'échelonne entre 10 et 15 heures. 100 Kg de feuilles de *Ravensara* fournissent jusqu'à 800 ml d'HE.

Les données physiques et biochimiques sont :

- 5
- Densité à 20°: 0,910 à 0,919
 - Indice de réfraction : 1,483 à 1,490
 - Pouvoir rotatoire : 1°18 à 1°38
 - Caractéristiques organoleptiques : * fluide et mobile
* du jaune pâle à l'incolore
* odeur caractéristique où la fraîcheur du 1,8 cinéole se mêle à la chaleur du terpinéol alpha
- 10
- * saveur tonique, dynamique et astringente

Les données fournies par la chromatographie phase gazeuse couplées à la spectrométrie de masse de cette HE de Ravensara Aromatica permettent de déceler les molécules principales de l'HE suivantes :

15

Oxyde monoterpénique :

- cinéol 1,8

Ester :

- acétate de terpinyle alpha

Monoterpènes :

- 20
- sabinène
 - pinène alpha
 - pinène bêta
 - camphène
 - limonène
 - phéllandrène alpha
- 25
- humulène alpha
 - thujène
 - terpinène alpha
 - terpinène gamma

Monoterpénols et alcools :

- 30
- terpinène 1 ol 4
 - terpinéol alpha

Phénol :

- eugénol

Sesquiterpènes :

- caryophyllène bêta
- germacrène

Aldéhyde :

- 5 ➤ myrténal

Ether :

- eugénol de méthyl

10 La posologie et le pourcentage des trois HE, *Helichrysum Italicum*, *Ledum Groenlandicum* et *Ravensara Aromatica* ainsi que la durée du traitement, peuvent varier et dépendre de plusieurs facteurs, tels que : le stade de la maladie, notamment du cancer, histologie du cancer, association ou non avec une radiothérapie, chimiothérapie, état général du patient. L'action thérapeutique de l'association selon l'invention est utile dans les différentes phases de la maladie, notamment du cancer en soins palliatifs, en soins curatifs ou en soins préventifs.

15 En soins palliatifs, on observe que l'action dynamisante du *Ravensara* améliore l'état clinique du patient avec une diminution de la fatigue, une atténuation des douleurs, une amélioration de l'appétit et du sommeil. La voie cutanée pour l'administration de l'association selon la présente invention peut être avantageuse à ce stade.

20 En soins curatifs, le traitement avec une association de deux ou trois HE selon la présente invention peut être donné pendant toute la période qui précède une intervention chirurgicale et poursuivi après jusqu'à l'attente des résultats et des traitements ultérieurs de chimiothérapie et/ou radiothérapie. L'action de l'association à base de deux ou trois HE selon la présente invention permet de :

- 25 - Limiter l'évolution de la tumeur (action anticancéreuse) ;
- Diminuer les saignements pendant l'intervention, saignements qui sont parfois responsables de métastases par voie sanguine, cette très belle action antihémorragique particulièrement liée à l'*Helichryse italienne* ;
- Préparer le patient à mieux supporter l'anesthésie due à l'action particulière
- 30 du *Ledum Groenlandicum* qui désintoxique l'organisme par sa puissante action sur le

foie qui permet de mieux éliminer les produits de l'anesthésie, les patients constatant effectivement un très bon réveil à l'anesthésie ;

- Améliorer la cicatrisation par l'action de l'Helichryse ;
- Améliorer l'état psychologique du patient qui est souvent très inquiet, angoissé, stressé, insomniaque, découragé quand on lui annonce une forte probabilité de cancer.

Un traitement combiné avec une chimiothérapie présente un triple intérêt, à savoir :

- Une activité anticancéreuse de l'association elle-même ;
- Une meilleure tolérance de la chimiothérapie, que ce soit au niveau biologique avec une normalisation du bilan hépatique et rénal ou au niveau clinique avec une diminution de l'asthénie et des nausées, vomissements ;
- Une stimulation immunitaire vraisemblablement plus particulièrement liée au Ravensara.

Pour un traitement avec une association selon la présente invention en complément d'un traitement de chimiothérapie, la durée du traitement doit être aussi longue que la durée de la chimiothérapie (en moyenne six mois avec des arrêts de une à deux semaines tous les mois ou tous les deux mois). La posologie et les pourcentages des trois huiles essentielles seront variables en fonction du patient et du stade de la maladie et des produits utilisés pour la chimiothérapie.

En soins préventifs, une association de deux ou trois HE selon la présente invention peut être utilisée en moyenne quatre à huit semaines deux fois par an, au printemps et à l'automne ou trois à quatre fois par an en fonction du stade du cancer. En moyenne ce traitement préventif durera de cinq à dix ans.

Une association préférée selon la présente invention comprend les composés suivants :

- le cinéol 1,8 ;
- au moins un alcool choisi parmi le terpinéol alpha et le terpinène 1 ol 4 ;
- des composés terpéniques choisis parmi les composés comprenant le sabinène, le pinène, le terpinène, le limonène, le phéllandrène, le terpinolène, le sélénène, le curcumène, le germacrène, le cymène, le caryophyllène, le thujène et l'ocimène ;

- des esters choisis parmi l'acétate de néryl et le propionate de néryl, et
- des composés cétoniques comprenant au moins une cétone sesquiterpénique, de préférence la germacrone et au moins une autre cétone choisie de préférence parmi la nonanone, la carvone, l'undécanone et la triméthyl -2,5,7 dec-2 en dione-6,8.

Plus particulièrement, une association selon la présente invention comprenant un mélange de trois huiles essentielles comprend les composés principaux suivants :

- le cinéol 1,8 ;
- le terpinéol alpha ;
- l'acétate de néryl ;
- la germacrone, et
- des composés terpènes choisis parmi le germacrène, le sabinène, le limonène, le phéllandrène, et le sélénène.

Plus particulièrement encore, une association selon l'invention comprend les composés suivants :

- le cinéol 1,8 ;
- le terpinène 1 ol 4 ;
- le terpinéol alpha ;
- le dicétone bêta ;
- l'acétate de néryl ;
- la germacrone ;
- le limonène et
- le germacrène.

D'autres caractéristiques, avantages et résultats de la présente invention apparaîtront à la lumière des exemples détaillés de réalisation qui suivent.

A - ASSOCIATIONS D'HUILES ESSENTIELLES

Dans les exemples de réalisation ci-après, on a utilisé des associations des HE de *Helichrysum Italicum* ssp *Serotinum*, *Ledum Groelandicum* et *Ravensara Aromatica* préférées telles que caractérisées précédemment. L'huile essentielle de *Ledum Groelandicum* était extraite à partir du rameau fleuri.

On a mélangé les huiles essentielles selon le procédé suivant : simple agitation lente du mélange durant 30 secondes, laissé à l'abri de la lumière dans un verre teinté à température ambiante pendant trois jours.

5 Dans le cas d'une composition comprenant les trois HE en mélange dans les proportions en poids suivantes :

- 1/3 d'Helichrysum Italicum ssp Serotinum,
- 1/3 de Ravensara Aromatica,
- 1/3 de Ledum Groenlandicum.

10 Les données fournies par une chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse, la composition chimique du mélange était la suivante :

	➤ tricylène	0,01 %
	➤ thujène alpha	0,29 %
	➤ pinène alpha	2,34 %
	➤ fenchène alpha	0,18 %
15	➤ camphène	0,27 %
	➤ isopropyl méthyl benzène	0,02 %
	➤ sabinène	4,72 %
	➤ pinène bêta	1,62 %
	➤ myrcène	0,58 %
20	➤ phéllandrène alpha	0,42 %
	➤ carène delta	0,29 %
	➤ para cymène	1,57 %
	➤ limonène	14,11 %
	➤ eucalyptol	12,7 %
25	➤ phéllandrène bêta	6,95 %
	➤ ocimène trans bêta	0,16 %
	➤ terpinène gamma	0,7 %
	➤ trans thujanol 4	0,15 %
	➤ diméthyl-2,4 dione-3,5 heptane	
30	➤ nonanone 2	0,02 %
	➤ para diméthyl styrène	0,43 %
	➤ terpinolène	0,2 %
	➤ linalol	0,5 %
	➤ cis thujanol 4	0,08 %

	➤ alcool fenchyl	0,02 %
	➤ cis para 2-8 menthadiène en 1 ol	0,25 %
	➤ isoamyl angelate	0,01 %
	➤ trans pino carvéol	0,2 %
5	➤ bornéol	0,19 %
	➤ terpinène 1 ol 4	1,26 %
	➤ cis para mentha 1-(7),8 diène-2 ol	2,64 %
	➤ terpinéol alpha	3,11 %
	➤ transdihydro carvone carvéol	0,29 %
10	➤ trans carvéol	0,1 %
	➤ trans para mentha 1-(7),8 diène 2 ol	1,6 %
	➤ nérol	1,05 %
	➤ cis carveol	0,2 %
	➤ carvone	0,71 %
15	➤ cuminaldéhyde	0,01 %
	➤ perrilaldéhyde	0,02 %
	➤ acétate de bornyle	0,42 %
	➤ undécanone 2	0,02 %
	➤ élémène delta	0,01 %
20	➤ acétate de néryl	14,98 %
	➤ acétate de géranyle	0,13 %
	➤ isoitalectène	0,04 %
	➤ copaène alpha	0,21 %
	➤ élémène bêta	0,35 %
25	➤ itacélène	0,3 %
	➤ cis bergamotène alpha	0,1 %
	➤ gurjunène alpha	0,64 %
	➤ 25,7-triméthyl dec-2 en 6,8 dione	0,8 %
	➤ trans caryophyllène bêta	0,52 %
30	➤ néryl propionate	2,03 %
	➤ cis farnesène bêta	0,12 %
	➤ humulène alpha	1,14 %
	➤ acoradiène alpha	0,18 %
	➤ allo aromadendrène	0,36 %
35	➤ gurjunème gamme	0,33 %

	➤ curcumène alpha	1,37 %
	➤ curcumène gamma	3,27 %
	➤ sélinène bêta	4,03 %
	➤ sélinène alpha	0,85 %
5	➤ cis bisabolène alpha	1,41 %
	➤ bicyclogermacrène	0,37 %
	➤ curcumène bêta	0,95 %
	➤ 7 épi sélinène alpha	0,02 %
	➤ cadinène delta	0,21 %
10	➤ butyrate de géranyl	0,02 %
	➤ trans bisabolène alpha	0,02 %
	➤ trans nérolidol	0,02 %
	➤ germacrène B	0,42 %
	➤ 2,5,7 triméthyl dec 2 en 6,8 dione	0,02 %
15	➤ palustrol	0,25 %
	➤ isovalérate de néryl	0,25 %
	➤ guaïol	0,47 %
	➤ germacrone	1,54 %
	➤ tiglate de géranyl	0,01 %
20	➤ ledol	0,06 %
	➤ eudesmol gamma	0,56 %
	➤ eudesmol bêta	0,34 %
	➤ eudesmol alpha	0,36 %
	➤ bulnésol	<u>0,2 %</u>
25	TOTAL	99,92 %

Dans cette liste les produits les plus caractéristiques sont les suivants :

- L'eucalyptol (12,7 %) qui correspond au cinéol 1,8 et appartient à la famille des oxydes ;
- Le terpinéol alpha (3,11 %) qui appartient à la famille des alcools ;
- 30 - La germacrone (1,54 %) qui appartient à la famille des cétones sesquiterpéniques ;
- D'autres composés cétoniques (1,55 %) comprenant la nonanone (0,02 %), carvone (0,71 %), undécanone (0,02 %) et 2,5,7 triméthyl dec-2 en 6,8 dione (0,8 %) ;

- 51,85 % de molécules terpéniques, à savoir le tricyclène (0,01 %), le thujène alpha (0,29 %), le pinène alpha (2,34 %), le fenchène alpha (0,18 %), le camphène (0,18 %), le sabinène (4,72 %), le pinène bêta (1,62 %), le myrcène (0,58 %), le phéllandrène alpha (0,42 %), le carène delta (0,29 %), le para cymène (1,57 %), le limonène (14,11 %), le phéllandrène (6,95 %), le trans ocimène bêta (0,16 %), le terpinène gamma (0,7 %), le para diméthyl styrène ((0,43), le terpinolène (0,2 %), l'élément delta (0,01 %), l'isotalecène (0,04 %), le copaène alpha (0,21 %), l'élément bêta (0,35 %), l'italécène (0,3 %), le cis bergamotène alpha (0,1 %), le gurjunène alpha (0,64 %), trans caryophyllène bêta (0,52 %), le cis farnesène bêta (0,12 %), l'humulène alpha (1,14 %), l'acoradiène alpha (0,18 %), l'allo aromadendrène (0,36 %), le gurjunène gamma (0,33 %), le curcumène alpha (1,37 %), le curcumène gamma (3,27 %), le sélinène bêta (4,03 %), le sélinène alpha (0,85 %), le bisabolène alpha (0,02 %) et le germacrène (0,42 %) ;
- Les esters comprenant l'acétate de néryl (14,98 %) et le néryl de propionate (2,03 %).

B – APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

240 patients ont été traités par une composition d'HE comprenant au moins deux des trois HE selon la présente invention. 220 patients étaient atteints d'une pathologie cancéreuse et 20 patients atteints d'hépatites B ou C ou B et C aiguës ou chroniques.

Les types de cancers comprenaient principalement des cancers de sein (110 cas), ovariens (14 cas), du colon (24 cas), de la prostate (10 cas) et pulmonaire (14 cas).

B.I. - Traitement de pathologies cancéreuses

1 - Traitement curatif

163 patients ont bénéficié du traitement d'association d'HE selon la présente invention dans le cadre d'un traitement curatif.

On a constaté une très nette amélioration de la tolérance à la chimiothérapie avec l'utilisation de l'association d'HE selon l'invention avec une amélioration de l'état général d'après la classification de Karnofsky dans 90 % des cas, les nausées et

vomissements étant en nette diminution dans le cas de traitement avec une association d'HE selon l'invention.

1.1. - Pour tous les patients traités en complément et conjointement à une chimiothérapie on a observé :

- 5
- une amélioration de la tolérance au traitement,
 - une meilleure récupération après les traitements,
 - une activité antalgique remarquable, et
 - une meilleure immunité.

1.2. - Sur les 10 patients ayant pu bénéficier d'un traitement avant intervention chirurgicale Il a pu être constaté les faits suivants :

- 10
- arrivée à l'intervention dans un état très calme et sans angoisse,
 - réveil à l'anesthésie excellent,
 - récupération après l'intervention très rapide et d'un bon tonus,
 - cicatrisation parfaite.

15

En particulier, ces patients ont eu un très bon réveil à l'anesthésie, avec très peu de saignement, le redon étant enlevé en moyenne au deuxième jour, alors que la moyenne habituelle d'ablation se situe entre le troisième et le quatrième jour. Et, on a pu constater une cicatrisation beaucoup plus rapide et excellente. Aucun épanchement lymphatique n'a été constaté dans les suites opératoires.

20

1.3. - Certains cas ont montré une activité cytotoxique en l'absence de traitement complémentaire de chimiothérapie.

Les observations suivantes montrant une action cytoxique des associations d'HE selon l'invention par action de lyse de la cellule tumorale sur des adénocarcinomes sont fournis à titre illustratif.

25

a) Une patiente âgée de 41 ans a subi une intervention pour un adénocarcinome du sein gauche. Des résultats anatomo-pathologiques ont révélé une lésion contenant des cellules cancéreuses. Il a donc été prévu une nouvelle intervention chirurgicale. La deuxième intervention a eu lieu six semaines après. Entre les deux interventions l'unique traitement pris par la patiente a été une association à

raison de 4 gouttes matin et soir pendant un mois dans les proportions pondérales suivantes :

- 5
- Helichrysum Italicum 40 %,
 - Ledum Groenlandicum 50 %
 - Ravensara Aromatica 10 %.

Après la première intervention, la personne présentait un hématome important au niveau du sein. Après trois jours de traitement avec l'association des HE selon l'invention, l'hématome avait disparu. Les résultats anatomo-pathologiques après la deuxième intervention n'ont mis en évidence aucune lésion carcinomateuse.

- 10 b) Une patiente âgée de 76 ans a subi une mammographie et échographie mammaire de dépistage. Cette échographie a révélé dans le sein gauche la présence d'une lacune solide atténuant la conduction ultrasonore de 13 mm et la mammographie du sein gauche montrait une opacité aux contours spiculés associée à des microcalcifications. Cette image visualisée en échographie et à la mammographie
- 15 permettait de diagnostiquer un cancer du sein et nécessitait un contrôle histologique. La patiente refusant tout traitement chimiothérapique ou radiothérapique n'a pris que comme seul traitement médical une association d'HE à raison de 6 gouttes matin et soir pendant deux mois comprenant la composition pondérale suivante :

- 20
- Ledum Groenlandicum à 50 %,
 - Helichrysum Italicum 30 %
 - Ravensara Aromatica 20 % ;

- 25 A l'issu du traitement à la mammographie on a noté une très nette atténuation de la densité hétérogène. L'échographie ne montrait plus la présence d'une lésion évolutive. La disparition totale de la lacune solide visualisée deux mois auparavant et la régénération de tissus sains a révélé un effet cytoxique du complexe d'HE administré.

- 30 c) Une patiente âgée de 58 ans a été opérée d'un cancer du sein gauche une mastectomie avec curage axillaire ayant été réalisée. La patiente avait par ailleurs été traitée par radiothérapie et une anti-hormonothérapie avec du Nolvadex® à raison de 20 mg par jour pendant cinq ans. Sept ans après l'opération la patiente présentait des douleurs vertébrales qui étaient en rapport avec des métastases osseuses confirmées par scintigraphie ; et une élévation des marqueurs CA15-3 à 700 UI/l. La patiente a

alors suivi une radiothérapie à visée antalgique et un traitement complémentaire par Femara®. Une chimiothérapie devait être commencée, mais celle-ci fut refusée par la patiente. Un traitement par HE a été proposé à raison de 5 gouttes matin et soir avec la composition pondérale suivante :

- 5 - Helichrysum Italicum 30 %,
 - Ledum Groenlandicum 50 %,
 - Ravensara Aromatica 20 %.

 Ce traitement a été poursuivi pendant plusieurs mois. Au fil des mois, l'état général de la patiente a été très amélioré au niveau des douleurs, sa marche est
10 redevendue normale alors qu'elle se déplaçait avec beaucoup de difficulté. On a pu constater une diminution progressive des marqueurs tumoraux avec normalisation. Une nette régression des métastases osseuses a été confirmée par scintigraphie. Il a été estimé que le traitement complémentaire à base d'association d'HE selon l'invention avait joué un rôle déterminant dans la régression des lésions, compte tenu
15 que le seul traitement par le Femara® n'aurait pas permis une telle amélioration.

 d) Une patiente âgée de 54 ans présentait une tumeur du colon (adénocarcinome bien différencié). La patiente a suivi pendant 10 jours avant son intervention chirurgicale, à raison de 12 gouttes 3 fois par jour, l'association avec la composition pondérale suivante :

- 20 - Helichrysum Italicum 25 %,
 - Ledum Groenlandicum 25 %,
 - Ravensara Aromatica 50 %.

 En dix jours de traitement, on a pu constater une nette régression tumorale. La patiente a poursuivi son traitement d'huiles essentielles pendant 3 mois, ne bénéficiant
25 d'aucun traitement complémentaire.

 e) Un patient âgé de 63 ans présentait une néoplasie du rectum avec métastases depuis 1992. Ce patient a subi de multiples protocoles de chimiothérapie sans résultat, ainsi qu'une gastrectomie pour métastases gastriques de son cancer rectal en 1999. On a constaté une aggravation des métastases et une augmentation
30 du taux d'ACE (marqueur de l'activité néoplasique). Devant l'aggravation des métastases et l'augmentation progressive du taux d'ACE, l'arrêt de la chimiothérapie a

été décidé. Le patient a commencé un traitement d'huiles essentielles avec les compositions pondérales suivantes, à raison de 12 gouttes 3 fois par jour :

- Helichrysum Italicum 25 %,
- Ledum Groenlandicum 25 %,
- Ravensara Aromatica 50 %.

Un mois après le début du traitement d'huiles essentielles, on a constaté une diminution franche du taux d'ACE de 202 à 133, puis 10 jours après à 111.

Il est à noter que le patient a pris ses huiles essentielles en absorption sublinguale et non digestive, compte tenu de l'ablation de l'estomac. Le patient conservait en sublingual l'association d'huiles essentielles pendant une durée de 20 à 30 mn en début de traitement puis seulement 1 à 2 mn un mois plus tard, compte tenu de l'irritation de la muqueuse buccale. Le patient présentait un excellent état général. La voie d'absorption sublinguale semble déterminante dans l'activité cytotoxique et antalgique.

2 - Traitements préventifs

31 patients ont bénéficié du traitement d'une association de trois HE selon la présente invention dans le cadre d'un traitement préventif des récidives.

Parmi ces cas :

- certains n'avaient aucune symptomatologie particulière avant le début du traitement.
- D'autres patients présentaient une symptomatologie :
 - Certains patients présentaient une altération de leur état général. avec un score de Karnofsky à 80 avant début de traitement. Après 2 semaines de traitement le score était passé à 100.
 - D'autres patients présentaient des troubles digestifs (ballonnements, constipation). 3 patients sur 5 ont été améliorés à 15 jours de traitement en moyenne.

A ce jour, le recul n'est pas suffisant pour pouvoir interpréter les résultats. Toutefois, d'une façon générale, on peut constater que les patients pratiquant leur cure deux à trois fois par an constatent une amélioration de leur état général et de leur immunité.

3 - Soins palliatifs

26 cas de patients ont bénéficié d'un traitement d'une association de *Ledum Groenlandicum*, *Helichrysum Italicum* ssp *Serotinum* et *Ravensara Aromatica* au stade terminal de cancer de cancer pulmonaire, de cancer à l'estomac et de cancer au colon,
5 dans le cadre de soins palliatifs.

Les patients sont décédés mais le confort de vie a été amélioré dès l'utilisation de l'association des trois HE. L'action tonifiante et stimulante de l'HE *Ravensara Aromatica* a pu être constatée.

On a pu constater une atténuation des douleurs avec possibilité de diminuer les
10 antalgiques, et dans certains cas une augmentation de la survie de façon significative.

Exemple 1 : Formulations de compositions pour traitement de cancer

1) Soins palliatifs

On utilisera la formulation d'HE selon la proportion pondérale suivante :
15 HE *Ravensara Aromatica* 40 %,
HE *Ledum Groenlandicum* 30 %,
HE *Helichrysum Italicum* ssp *Serotinum* 30 %.

Posologie : 8 à 10 gouttes par jour en deux prises.

Durée du traitement : 3 mois en continu puis arrêt de 10 jours.

Si amélioration : reprise du traitement ci-dessus, 3 semaines par mois pendant
20 3 mois, puis 10 jours par mois pendant 6 mois.

En l'absence d'amélioration : arrêt du traitement pendant un mois puis en fonction de l'état du patient nouveau traitement avec la formule de proportions pondérales suivantes :

25 HE *Ravensara Aromatica* 10 %,
HE *Ledum Groenlandicum* 45 %,
HE *Helichrysum Italicum* ssp *Serotinum* 45 %.

Posologie : 6 à 8 gouttes par jour en deux prises pendant un mois, puis 15 jours par mois.

2) Pour des soins curatifs

30 2.1 Avec chimiothérapie

Formulation selon les proportions pondérales suivantes :

HE Ravensara Aromatica 30 %,
HE Ledum Groenlandicum 40 %,
HE Helichrysum Italicum ssp Serotinum 30 %.

5 Posologie : 6 à 8 gouttes par jour en deux prises.

Durée du traitement : pendant toute la période de chimiothérapie, soit 5 jours sur 7, soit 3 semaines par mois.

2.2 Sans chimiothérapie

- Cancer aux stades I et II

10 Formulation selon les proportions pondérales suivantes :

HE Ravensara Aromatica 30 %,
HE Ledum Groenlandicum 40 %,
HE Helichrysum Italicum ssp Serotinum 30 %.

Posologie : 6 gouttes par jour en deux prises.

15 Durée du traitement : trois mois avec une semaine d'arrêt par mois.

- Cancer aux stades plus évolués III - IV

Formulation selon les proportions pondérales suivantes :

20 HE Ravensara Aromatica 30 %,
HE Ledum Groenlandicum 60 %,
HE Helichrysum Italicum ssp Serotinum 10 %.

Posologie : 6 gouttes par jour pendant 3 à 6 mois avec arrêt une semaine par mois.

- Avant intervention chirurgicale :

25 Formulation selon les proportions pondérales suivantes :

HE Ravensara Aromatica 30 %,
HE Ledum Groenlandicum 40 %,
HE Helichrysum Italicum ssp Serotinum 30 %.

Posologie : 4 gouttes par jour pendant toute la durée qui précède l'intervention et poursuivie après jusqu'à l'attente des résultats.

30 3) Prévention des récides

3.1 Stades I et II

Formulation selon les proportions pondérales suivantes :
HE Ravensara Aromatica 20 %,

HE Ledum Groenlandicum 40 %,
HE Helichrysum Italicum ssp Serotinum 40 %.

Posologie : 6 gouttes par jour en deux prises.

Durée du traitement : six semaines 3 ou 4 fois par an.

5 3.2 Stades III et IV

Formulation selon les proportions pondérales suivantes :

HE Ravensara Aromatica 30 %,
HE Ledum Groenlandicum 50 %,
HE Helichrysum Italicum ssp Serotinum 20 %.

10 Posologie : 6 gouttes par jour en deux prises.

Durée du traitement : 6 semaines deux fois par an.

La durée totale du traitement préventif est valable en moyenne 5 à 10 ans.

Exemple 2 : Formulations des compositions pour pathologies précancéreuses

15 Une association de trois HE selon l'invention est intéressante pour traiter les états dysplasiques en rapport avec des virus, en particulier une dysplasie du col et une papillomatose laryngée due papilloma virus est intéressante de par l'action antivirale puissante et stimulante due aux HE Ravensara Atomatica associée à l'action de lyse des cellules dysplasiques par l'association de Ledum Groenlandicum et Helichrysum Italicum ssp Serotinum.

20 2.1. - formulation pour dysplasie du col (due aux papillomavirus) (proportions pondérales) :

HE Ravensara Aromatica 40 %,
HE Ledum Groenlandicum 40 %,
HE Helichrysum Italicum ssp Serotinum 20 %.

25 Posologie : 5 à 6 gouttes matin et soir.

Durée du traitement : 3 semaines puis arrêt d'1 semaine puis reprise 3 semaines.

Pour un traitement local sous forme d'ovules, la formulation suivante peut être proposée :

30 HE Ravensara Aromatica 100 mg

HE Ledum Groenlandicum 50 à 100 mg selon le stade de dysplasie (dysplasie légère 50 mg, dysplasie moyenne 75 mg, dysplasie sévère 100 mg),
HE Helichrysum Italicum ssp Serotinum 50 mg.

5 2.2. - Formulation pour Condylome simple (sans dysplasie) du col utérin (proportion pondérale)

HE Ravensara Aromatica 150 mg,
HE Helichrysum Italicum ssp Serotinum 100mg,
HV Colophyllum Inophyllum 50 mg

10 Posologie : 1 ovule matin et soir la première semaine. Puis 1 ovule par jour les 2^{ème} et 3^{ème} semaines avec arrêt 8 jours avant une deuxième cure identique à la première.

Après un contrôle colposcopique poursuivre le traitement encore 2 mois en cas de disparition seulement partielle.

15 2.3. - Formulation pour polypes de colon et vessie (proportions pondérales) :

HE Ravensara Aromatica 20 %,
HE Ledum Groenlandicum 40 %,
HE Helichrysum Italicum ssp Serotinum 40 %.

Posologie : 6 gouttes matin et soir per os.

Durée du traitement : 6 semaines.

20 Fréquence du traitement : tous les 6 mois, soit deux fois par an (printemps et automne pendant 10 à 20 ans).

B II - Traitement des hépatites

20 patients ont été traités : 16 patients étaient porteurs de l'hépatite C et 4 patients étaient porteurs de l'hépatite B.

25 - Ces patients présentaient :

- . soit des taux de transaminases supérieurs de deux fois à la normale avec une charge virale négative,
 - . soit une charge virale élevée avec des taux de transaminases normaux,
 - . soit des taux de transaminases augmentés associés à une charge virale
- 30 positive.

Les résultats montrent

- une diminution significative des taux de transaminases pour l'ensemble des patients, de l'ordre de 70 % au bout d'un mois de traitement d'une association d'HE selon l'invention avec amélioration qui continue les mois suivants,

- une diminution de la charge virale,

5 - une amélioration de l'état général passant de 3 à 0 selon la classification ECOG (Echelle de 0 à 4).

On rapporte ci-après à titre illustratif plusieurs observations de traitements réussis d'hépatites C et B.

10 a) 1 patiente âgée de 50 ans, porteuse d'hépatite C agressive génotype 1A a subi un traitement par interféron durant les six premiers mois. Le traitement a été très mal toléré par la patiente. L'état général de celle-ci sous traitement par interféron à été évalué à 50 sur l'échelle de Karnofsky. De plus, le traitement par interféron s'est révélé inefficace puisque la charge virale en fin de traitement n'a pas été diminuée.

15 Un traitement par les HE a été commencé avec seulement deux HE à raison de 5 gouttes deux fois par jour pendant 8 semaines, dans les proportions pondérales suivantes :

- Ravensara Aromatica pour 50 %,
- Ledum Groenlandicum pour 50 %.

20 L'état clinique de la patiente avant le début du traitement présentait des périodes d'asthénie. Le bilan biologique avant traitement était le suivant :

- . Charge virale : 5,6 MEq
- . Taux de SGOT : 290 UI/l
- . Taux de SGPT : 305 UI/l
- . Plaquettes : 222 000/ml³

25 Trois jours après le début du traitement d'HE, la patiente remarquait une très nette amélioration de son état général, passage du stade 2 à 1 sur l'échelle ECOG. En outre, le bilan biologique pratiqué trois semaines après révélait des taux transaminases suivants :

- . Taux de SGOT : 52 UI/l
- 30 . Taux de SGPT : 77 UI/l

Le traitement d'HE selon l'invention a été poursuivi pendant cinq semaines supplémentaires. L'état général était excellent. Un nouveau bilan pratiqué après ces cinq semaines révélait les taux transaminases suivants :

- . Taux de SGOT : 39 UI/l
- 5 . Taux de SGPT : 53 UI/l
- . Taux de γ GT : 27 UI/l

- b) 1 patient âgé de 48 ans, atteint d'une hépatite B en tant que porteur sain, révélée fortuitement douze ans après une contamination lors d'une transfusion sanguine pratiquée avant une intervention chirurgicale. Un bilan sérologique révélait
10 un portage chronique du virus de l'hépatite B (AgHBs : +, AgHBe : -, AcHBe : +, AcHBc : +, AcHBs : -), avant traitement avec une association d'HE selon l'invention.

Un traitement d'une association comprenant la proportion pondérale suivante :

- HE Ravensara Aromatica 70 %,
- HE Ledum Groenlandicum 30 %.

- 15 a été administré (de façon étalée dans le temps, à raison de 8 gouttes de Ravensara Aromatica le matin et 4 gouttes de Ledum Groenlandicum le soir pendant huit semaines au printemps et à l'automne. Une nouvelle sérologie après traitement indiquait que le patient était guéri (AgHBs : -, AcHBc : +, AcHBs : + (28 UI), AgHBe : -, AcHBe : +). De plus, l'asthénie du patient a disparu en moyenne trois
20 jours après le début du traitement.

- On note également lors de cette observation que ce patient présentait en moyenne 3 à 4 fois dans l'année des périodes d'asthénie (valeur 1 ou 2 selon la classification ECOG). A chaque période d'asthénie concomitante au traitement des HE, l'asthénie disparaissait en 3 jours (stade ECOG). Alors que si la période
25 d'asthénie n'était pas concomitante au traitement des HE la période d'asthénie durait 4 à 5 semaines. L'action du traitement était donc très bénéfique sur l'état général.

- c) Une patiente présentait une altération de l'état général très importante (stade 3 ou 4 dans la classification ECOG). Le diagnostic d'hépatite B a été fait ultérieurement. Le bilan sérologique était le suivant : (AgHBs : +, AcHBs : -, AcHBc :
30 +, AgHBe : +, AcHBs : -). La charge virale (technique bDNA était de 22,2 Meq).

- . Taux de SGOT : 96 UI/l
- . Taux de SGPT : 159 UI/l

. Taux de γ GT : 29 UI/l

Le stade ECOG d'état général était 3 selon la classification ECOG.

La patiente a commencé le traitement d'HE, en associant le mélange selon les proportions pondérales suivantes :

- 5
- Ravensara Aromatica 50 %,
 - Helichrysum Italicum ssp Serotinum : 20 %
 - Ledum Groenlandicum 30 %,

La posologie était de 8 gouttes matin et soir pendant 8 semaines.

10 L'état général s'est amélioré très rapidement, le stade ECOG passant de 3 à 1 en 4 jours.

Les analyses biologiques à 1 mois de traitement sont peu améliorées, par contre on constate une normalisation des taux de transaminases à 2 mois de traitement (patient n° 2 tableau 20). Après 2 mois de traitement l'état général allait de mieux en mieux et on observait un stade ECOG d'état général de 0.

15 Six mois après, les transaminases SGOT et SGPT sont normales et la charge virale est indétectable et l'état général est excellent.

d) Un patient âgé de 43 ans était porteur d'une hépatite B et C chronique découverte 12 ans auparavant. L'hépatite C de génotype 1A était avec cirrhose certaine confirmée par biopsie hépatique. Ce patient a reçu plusieurs traitements par interféron pendant plusieurs années. Le dernier traitement associant Ribavirine et interféron. Ces traitements se sont avérés inefficace. La charge virale étant toujours positive. Le patient a débuté un traitement d'HE selon l'invention, associant deux HE selon les proportions pondérales suivantes :

- 25
- Ravensara Aromatica pour 50 %,
 - Ledum Groenlandicum pour 50 %,

La posologie était de 8 gouttes matin et soir pendant 8 semaines, puis arrêt du traitement pendant 8 jours, puis reprise des cures de 8 semaines plusieurs fois de suite.

30 L'état général selon la classification ECOG était au début du traitement à 2. Après 1 semaine de traitement il est passé à 0.

Le bilan hépatique était le suivant :

- . Taux de SGOT : 85 UI/l
- . Taux de SGPT : 237 UI/l
- . Taux de γ GT : 74 UI/l
- . La charge virale était de 6,79 Meq/ml.

Les bilans hépatiques pratiqués les mois suivants ont montré une nette diminution des taux de transaminases de l'ordre de 45 % à peu près, à 3 mois et de l'ordre de 60 % à 4 mois de traitement (voir patient n° 1 tableau 20 ci-après).

L'état général s'est maintenu au score 0 selon la classification ECOG. La charge virale n'était plus que de 3,62 Meq/ml après 5 mois de traitement (correspondant à une baisse remarquable de 50 %). D'après cette observation on constate que pour une hépatite C et B avec cirrhose n'ayant pas eu de résultats satisfaisants avec Interféron et Ribavirine on peut obtenir une action très bénéfique avec des HE selon la présente Invention.

TABLEAU 20

PATIENT	DATE	SGOT	SGPT	Gamma GT
1	18/01/2000	85	237	74
	11/04/2000	49	148	65
	18/05/2000	37	111	84
2	10/04/2000	169	224	33
	10/05/2000	151	212	71
	13/06/2000	30	35	21
1		-56 %	-53 %	14 %
2		-82 %	-84 %	-36 %

Exemple 3 : Formulations de composition pour un traitement d'hépatite

3.1) Traitement pour porteur sain d'hépatite B défini par une normalisation des taux sériques des transaminases SGOT et SGPT lors de plusieurs bilans successifs et l'absence de signes de multiplications virales.

Formulation (proportions pondérales) :
HE Ravensara Aromatica 25 %,
HE Ledum Groenlandicum 50 %,
HE Helichrysum Italicum ssp Serotinum 25 %.

5 Posologie : 5 à 6 gouttes par jour.

Durée du traitement : 6 semaines pour deux cures par an (printemps et automne), jusqu'à la modification du taux d'AgHBs et disparition et l'apparition de l'AC anti-HBs qui signe la guérison de l'hépatite.

10 Modification des pourcentages : on augmente le pourcentage de Ravensara en fonction de la charge virale élevée et en fonction de l'asthénie du patient et on élève le pourcentage de Ledum Groenlandicum en fonction du taux élevé de transaminases et en fonction du degré d'insuffisance hépato-cellulaire du patient.

3.2) Traitement d'une hépatite B ou C

15 a) Cas de charge virale nulle ou faible inférieure à 2.000.000 de copies et/ou taux de transaminases SGOT et SGPT normaux (< à 100, soit trois fois la normale).

20 Formulation (proportions prépondérales) :
HE Ravensara Aromatica 30 %,
HE Ledum Groenlandicum 60 %,
HE Helichrysum Italicum ssp Serotinum 10 %.

Posologie : 5 à 6 gouttes par jour en une prise

25 Durée : quatre mois, trois semaines par mois avec arrêt d'une semaine ou huit semaines avec arrêt dix jours, puis reprise du traitement pendant huit semaines. Arrêt de six mois après le traitement initial de quatre mois, puis cure d'un mois tous les six mois jusqu'à guérison de l'hépatite.

b) Charge virale moyenne entre 2 et 10.000.000 de copies et/ou taux de transaminases entre 100 et 300.

30 Formulation (proportions prépondérales) :
HE Ravensara Aromatica 40 %,
HE Ledum Groenlandicum 50 %,
HE Helichrysum Italicum ssp Serotinum 10 %.

Posologie : 5 à 6 gouttes par jour en une prise

Durée du traitement initial : 9 mois, 3 semaines par mois avec arrêt d'une semaine par mois.

5 Durée du traitement d'entretien : après les 9 mois de traitement, arrêt de 6 mois, puis cure d'un mois tous les 6 mois pendant 10 à 20 ans ou jusqu'à guérison de l'hépatite.

c) Charge virale importante supérieure à 10.000.000 de copies et/ou taux de transaminases à 300.

10 Formulation (proportions prépondérales) :
HE Ravensara Aromatica 45 %,
HE Ledum Groenlandicum 45 %,
HE Helichrysum Italicum ssp Serotinum 10 %.

Posologie : 9 à 12 gouttes par jour en trois prises.

15 Durée du traitement initial : 12 mois avec cure de 3 semaines et une semaine d'arrêt par mois.

20 Durée du traitement d'entretien : après les 12 mois de traitement initial, arrêt de 4 mois, puis cure d'1 mois tous les 3 mois, soit 4 cures par an pendant 2 ans. Puis une cure d'un mois deux fois par an à l'automne et au printemps ainsi qu'aux moments de fatigue et/ou de bilan hépatique perturbé pendant 10 ou 20 ans ou jusqu'à la guérison de l'hépatite.

B- III - Activité antithrombotique

25 On a utilisé une composition de trois HE selon la présente invention chez une patiente porteuse d'une lymphome et souffrant de thrombose. Après un traitement au Lovenox[®], un traitement d'une composition d'HE à raison de 5 gouttes matin et soir a été ajouté au traitement anticoagulant Lovenox[®], comprenant la formulation suivante (proportions pondérales) :

- HE Ravensara Aromatica 10 %,
- HE Ledum Groenlandicum 30 %,
- HE Helichrysum Italicum ssp Serotinum 60 %.

Le pourcentage d'Helichryse avait été augmenté de façon significative pour obtenir prioritairement un effet antithrombose. 48 H après la prise de l'association, la patiente constatait les faits suivants :

- une très nette diminution des douleurs,
- 5 - une diminution significative du volume de son membre inférieur gauche (en moyenne de 4 cm),
- une atténuation de la coloration noire violacée,
- une diminution de la chaleur locale du membre inférieur.

Une semaine après le double traitement Lovenox® - composition d'HE. La patiente ne présentait plus aucune douleur :

- les analyses par effet doppler ont montré une amélioration de la thrombose,
- elle pouvait se lever et marcher sans ressentir la moindre douleur.
- La température cutanée des deux membres inférieurs était identique, et la coloration de tout le membre inférieur était redevenu normal.
- 15 - Le volume des deux membres inférieurs était à peu près identiques.

REVENDEICATIONS

1 - Association comprenant au moins deux huiles essentielles choisies parmi les huiles essentielles de *Helichrysum Italicum* ssp *Serotinum*, *Ledum Groenlandicum* et *Ravensara Aromatica*, pour une utilisation simultanée, séparée ou étalée dans le temps.

2 - Association selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend les trois dites huiles essentielles.

3 - Association selon la revendication 1 ou 2 caractérisée en ce qu'elle consiste dans une composition comprenant en mélange au moins deux desdites huiles essentielles.

4 - Association selon la revendication 3 caractérisée en ce qu'elle consiste dans une composition comprenant en mélange les trois dites huiles essentielles.

5 - Association selon l'une des revendications 1 à 4 caractérisée en ce qu'elle comprend au moins 10 % en poids, de préférence au moins 20 % en poids de chacune desdites huiles essentielles par rapport au poids total desdites huiles essentielles.

6 - Association pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisée en ce qu'elle comprend les composés suivants :

- le cinéol 1,8 ;
- au moins un alcool choisi parmi le terpinéol alpha et le terpinène 1 ol 4 ;
- des composés terpéniques choisis parmi les composés comprenant le sabinène, le pinène, le terpinène, le limonène, le phéllandrène, le terpinolène, le sélénène, le curcumène, le germacrène, le cymène, le caryophyllène, le thujène, l'ocimène ;
- les esters comprenant l'acétate de néryl et/ou le propionate de néryl, et
- les composés cétoniques comprenant au moins une cétone sesquiterpénique, de préférence la germacrone, et au moins une cétone monoterpénique choisie parmi la nonanone, carvone, undécanone, et triméthyl- 2,5,7 dec-2 en dione-6,8.

7 - Association selon la revendication 6 caractérisée en ce qu'elle comprend les composés principaux suivants :

- le cinéol 1,8 ;
 - le terpinéol alpha ;
 - l'acétate de néryl ;
 - la germacrone, et
- 5 - des composés terpènes choisis parmi le germacrène, le sabinène, le limonène, le phéllandrène, et le sélénène.
- 8 - Association selon l'une des revendications 1 à 6 à titre de médicament.
- 9 - Association pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité thérapeutiquement efficace desdites huiles essentielles d'une association
- 10 selon l'une des revendications 1 à 6.
- 10 - Association pharmaceutique selon la revendication 9 caractérisée en ce qu'elle vise à améliorer l'état général du patient et la tolérance à la chimiothérapie dans le cas de pathologies cancéreuses, dans certains états précancéreux et dans le cas d'hépatites virales aiguës et chroniques.
- 15 11 - Association antitumorale selon la revendication 9.
- 12 - Association antivirale selon la revendication 9.
- 13 - Association selon la revendication 12 utile pour le traitement des hépatites virales aiguës et chroniques des virus de l'hépatite B ou C.
- 14 - Association selon la revendication 9 utile pour le traitement des
- 20 thromboses.
- 15 - Procédé de préparation d'une association selon les des revendications 1 à 14 caractérisé en ce qu'on associe, de préférence en mélange au moins deux desdites huiles essentielles.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/02325

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K35/78 A61K31/35 A61P35/00 A61P31/12 A61P7/02
 //(A61K31/35, 31:045, 31:015, 31:22, 31:12)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, WPI Data, PAJ, EPO-Internal, FSTA, MEDLINE, PASCAL, LIFESCIENCES, CAB Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

A	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1993 BELLEAU FRANCINE ET AL: "Composition of the essential oil of Ledum groenlandicum." Database accession no. PREV199396033061 XP002168059 abstract & PHYTOCHEMISTRY (OXFORD), vol. 33, no. 1, 1993, pages 117-121, ISSN: 0031-9422</p>	
---	---	--

 -/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 2001

Date of mailing of the international search report

26/11/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rempp, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/02325

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1992 DE MEDICI D ET AL: "Chemical analysis of essential oils of Malagasy medicinal plants by gas chromatography and NMR spectroscopy." Database accession no. PREV199395030999 XP002168060 abstract & FLAVOUR AND FRAGRANCE JOURNAL, vol. 7, no. 5, 1992, pages 275-281, ISSN: 0882-5734</p>	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 01/02325

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61K35/78 A61K31/35 A61P35/00 A61P31/12 A61P7/02
/(A61K31/35,31:045,31:015,31:22,31:12)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

BIOSIS, WPI Data, PAJ, EPO-Internal, FSTA, MEDLINE, PASCAL, LIFESCIENCES, CAB Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DATABASE BIOSIS 'en ligne! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1993 BELLEAU FRANCINE ET AL: "Composition of the essential oil of Ledum groenlandicum." Database accession no. PREV199396033061 XP002168059 abrégé & PHYTOCHEMISTRY (OXFORD), vol. 33, no. 1, 1993, pages 117-121, ISSN: 0031-9422</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

Z document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 novembre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26/11/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Rempp, G

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 01/02325

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DATABASE BIOSIS 'en ligne! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1992 DE MEDICI D ET AL: "Chemical analysis of essential oils of Malagasy medicinal plants by gas chromatography and NMR spectroscopy." Database accession no. PREV199395030999 XP002168060 abrégé & FLAVOUR AND FRAGRANCE JOURNAL, vol. 7, no. 5, 1992, pages 275-281, ISSN: 0882-5734</p>	